Aus der Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Dölle
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Untersuchungen über die Blutelimination von Chloramphenicol bei Kranken mit Lebercirrhose sowie von Sulfamethoxypyrazin bei schwerer Niereninsuffizienz unter Peritonealdialyse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt
von
Hans-Kristian Bettac
aus
Königsberg

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536516_0024

Aus der Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Dölle
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Untersuchungen über die Blutelimination von Chloramphenicol bei Kranken mit Lebercirrhose sowie von Sulfamethoxypyrazin bei schwerer Niereninsuffizienz unter Peritonealdialyse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt
von
Hans-Kristian Bettac
aus
Königsberg

1979

Dekan: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. H. Held
(Professor Dr. W. Dölle)

FOTODRUCK H. RESCH · Georgstr. 50 · 7402 Kirchentellinsfurt

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	KRANKENGUT UND METHODIK	3
2.1.	Chloramphenicol	3
2.1.1.	Krankengut	3
2.1.2.	Verwendete Substanz und Dosierung	3
2.1.3.	Gewinnung von Plasmaproben	3
2.1.4.	Prinzip der Bestimmung der Chloramphenicol-Konzentration im Plasma	6
2.1.5.	Herstellung der Reagenzien	6
2.1.6.	Aufbewahrung und Haltbarkeit der Reagenzien	8
2.1.7.	Analysengang	9
2.1.7.1.	Enteiweißung des Plasma	9
2.1.7.2.	Farbreaktion zur Chloramphenicol-Bestimmung im Überstand	9
2.2.	Sulfamethoxypyrazin (SMP)	10
2.2.1.	Krankengut	10
2.2.2.	Untersuchte Substanz und Dosierung	12
2.2.3.	Gewinnung von Plasmaproben	12
2.2.4.	Prinzip der Bestimmung der Konzentration von SMP im Plasma	12
2.2.5.	Reagenzien	13
2.2.6.	Aufbewahrung und Haltbarkeit der Reagenzien	13
2.2.7.	Analysengang	13
2.2.7.1.	Enteiweißung des Plasma	13
2.2.7.2.	Bestimmung der "direkt" reagierenden Sulfonamidanteile	14
2.2.7.3.	Bestimmung der Konzentration aller SMP-Fraktionen ("gesamtes" Sulfonamid)	14
2.3.	Eichung	15

Seite

2.4. Bestimmung der Eliminationshalbwertszeiten (HWZ) und der totalen Clearance (Cl_{tot}) 15

2.4.1. Halbwertszeiten und totale Clearance für Chloramphenicol 15

2.4.2. Halbwertszeiten für Sulfamethoxypyrazin 18

3. ERGEBNISSE 20

3.1. Chloramphenicol 20

3.2. Sulfamethoxypyrazin 20

4. DISKUSSION 28

4.1. Chloramphenicol 28

4.2. Sulfamethoxypyrazin 33

5. ZUSAMMENFASSUNG 39

5.1. Untersuchung mit Chloramphenicol 39

5.2. Untersuchung mit Sulfamethoxypyrazin 39

6. LITERATURVERZEICHNIS 40

1. EINLEITUNG

Der Ausscheidungsweg von Medikamenten wird von deren physikalisch-chemischen Eigenschaften bestimmt. Ein großer Teil wird über die Nieren ausgeschieden. Hydrophile Substanzen können auf diesem Wege unverändert den Organismus wieder verlassen. Lipophile Substanzen dagegen müssen -vorwiegend in der Leber- zunächst in besser wasserlösliche Metabolite umgewandelt werden, ehe sie über die Nieren ausgeschieden werden können. Für die Wirkung der Medikamente ist daher ihre Metabolisierung in der Leber und die Elimination durch die Nieren von entscheidener Bedeutung. Bei eingeschränkter Funktion dieser Organe muß bei üblicher Dosierung mit zu hohen Wirkspiegeln und gehäuften toxischen Erscheinungen gerechnet werden.

Für eine ganze Reihe von Stoffen ist eine verlangsamte Ausscheidung bei eingeschränkter Nierenfunktion bekannt. Sie können bei Kenntnis der Nierenfunktion entsprechend niedriger dosiert werden.

Schwere Leberschäden gelten gemeinhin als Kontraindikation für die Anwendung von Stoffen, die in der Leber metabolisiert werden, da mit einer verlangsamten Umsetzung und Ausscheidung gerechnet wird. In jüngster Zeit konnten solche Störungen für eine größere Anzahl von Arzneimitteln in unterschiedlichem Ausmaß nachgewiesen werden. Die bisherigen Befunde sind jedoch nicht so einheitlich, wie die Beziehung zwischen der Eliminationsgeschwindigkeit und der Nierenfunktion.

Chloramphenicol hat als Ursache schwerwiegender, selten auftretender Blutschäden große Beachtung gefunden. Dabei sollen Patienten mit Lebenschäden häufiger betroffen sein. Chloramphenicol wird überwiegend in der Leber zum Glucuronid umgesetzt und dann durch die Nieren ausgeschieden. Bei Leberfunktionsstörungen ist also eine veränderte Kinetik zu erwarten. Im folgenden wird die Elimination von Chloramphenicol aus dem Blut von Patienten mit schweren Leberschäden

untersucht.

Das Ultra-Langzeit-Sulfonamid Sulfamethoxypyrazin (SMP) wird von Leber- und Nierengesunden mit einer Halbwertszeit von etwa 60 Stunden aus dem Blut eliminiert. Es wird vorwiegend acetyliert und verdankt seine lange Wirkungsdauer wahrscheinlich seiner erheblichen Lipophilie. Treten Nebenwirkungen auf, so halten sie entsprechend lange an. Es interessierte daher, ob dieses Sulfonamid durch Dialyse beschleunigt entfernt werden kann. Die vorliegenden Untersuchungen wurden an Patienten vorgenommen, die wegen einer schweren chronischen Niereninsuffizienz ohnehin regelmäßig peritoneal dialysiert werden mußten.

2. KRANKENGUT UND METHODIK

2.1. Chloramphenicol

2.1.1. Krankengut

Die Blutelimination von Chloramphenicol wurde bei 6 leber- und nierengesunden Probanden im Alter von 21 - 29 Jahren und bei 12 nierengesunden Patienten mit Lebercirrhose unterschiedlichen Schweregrades untersucht. (Tabelle 1 und 2)
Die Diagnose Lebercirrhose wurde aus dem klinischen Bild und den Labor-Werten gestellt und in 9 Fällen zusätzlich durch Leberbiopsie gesichert.

2.1.2. Verwendete Substanz und Dosierung

Chloramphenicol wurde in Form von Chloramphenicol-Monosuccinat-Natrium, unter dem Namen PARAXIN pro injectione der Fa. Boehringer, Mannheim im Handel, als einmalige Gabe in einer Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht intravenös verabreicht.

2.1.3. Gewinnung von Plasmaproben

Blutentnahmen von jeweils 6 ml erfolgten durch Punktion einer Armvene direkt vor der Applikation des Medikamentes als Leerwert und viermal im Abstand von jeweils 50 - 80 min. danach durch Venenpunktion am kontralateralen Arm. Das Blut wurde abgezogen und sofort in Polyäthylenröhrchen gegeben, denen zur Vermeidung der Blutgerinnung vorher ein Tropfen Heparin (Liquemin ^{R} 5000 E/ml) zugesetzt worden war. Das so gewonnene Blut wurde durchgeschüttelt und anschließend bei ca. 3000/min. 10 min. lang zentrifugiert. Das überstehende Plasma wurde abpipettiert, in Polyäthylenröhrchen überführt, verschlossen und bis zur Weiterverarbeitung bei -27° C eingefroren.

Lfd. Nr	Name Alter	Kr.Bl.Nr. Geschlecht	Klinische Diagnose	Leberbefund durch Biopsie gesichert	BST (%)	Bili ges. (mg%)	SGOT (JE)	SGPT (JE)	Therapie
1.	J S 65 J	2416/69 männl	dekomp. Cor pulmonale, Stauungscirrhose, asympt. Diabetes mell	nein	6	2,0	10	4	Digoxin, Furosemid, Acidum etacrynicum, Kalium.
2	H S 45 J	0250/71 männl	alkohol Lebercirrhose, portale Hypertension, Hepatosplenomegalie, chron. hämolyt Anämie, Hyperlipidämie.	ja	41	10,2	24	10	Eugalan°, Combizym°
3	J.W. 54 J.	1533/69 weibl.	beginnende Lebercirrhose, hirnorg. Psychosyndrom.	ja	36	1,0	32	38	Prednisolon, Pyritinolum, Fructose
4.	M.B. 18 J.	1689/69 weibl.	Morbus Wilson, Cholecystolithiasis, Ösophagusvarizen.	nein	21	1,0	12	7	Propicillin-Kalium, Aminocapronsäure, Kaliumsulfid
5.	E.R. 68 J.	2091/69 männl.	alkohol. Hepatose, Myocardschaden, chron. Hypokaliämie.	ja	25	0,8	13	6	Phytomenadion, Chlormethiazolum, Kalium
6.	R.S. 60 J.	2414/69 männl.	akuter Schub einer komp. alkohol. Lebercirrhose, Encephalopathie, Salzmangelsyndrom, Diabetes mell.,	ja	35	7,5	46	8	Tolbutamid, Kalium, Fructose

Tab. 1: Klinische Daten der Probanden mit Lebercirrhose (1 - 6)

Lfd Nr	Name Alter	Kr.Bl.Nr Geschlecht	Klinische Diagnose	Leberbefund durch Biopsie gesichert	BST (%)	Bili. ges (mg%)	SGOT (JE)	SGPT (JE)	Therapie
7	H.N. 32 J.	0491/71 männl	Lebercirrhose, Ösophagus-varizen, sek. Hämochromatose, Diabetes mell.	ja	-	7,4	30	9	Fructose
8.	C.F. 73 J.	1800/69 männl	Lebercirrhose mit portaler Hypertension, Verdacht auf part. extrahepat. Verschluß.	ja	-	21,3	50	20	Prednisolon, Ampicillin, Doxycycline, Fructose.
9.	W.J. 53 J.	1266/69 männl	alkohol. Lebercirrhose, offene Silico-Tbc, Pleuritis exsudativa.	ja	45	1,9	20	26	Digoxin, Ethambutol, Streptomycin, Isoniacid, Fructose, Kalium
10.	M.B. 40 J.	4336/68 weibl	Akuter Schub einer dekomp. alkohol. Lebercirrhose, Encephalopathie	nein	-	7,1	17	10	Prednisolon, Spironolactone, Chlormethiazolum
11.	E.H. 52 J.	2105/69 männl.	Lebercirrhose.	ja	43	3,0	27	13	Phytomenadion, Fructose
12.	O.H. 60 J.	0834/71 männl	Lebercirrhose, Encephalopathie, Diabetes mell.	ja	29	2,6	28	14	Tolbutamid, Diazepam, Phytomenadion, Prednisolon, Multibionta °

Tab. 2: Klinische Daten der Probanden mit Lebercirrhose (7 - 12)

2.1.4. Prinzip der Bestimmung der Chloramphenicol-Konzentration im Plasma

Der Nachweis von Chloramphenicol und seiner Metabolite erfolgte kolorimetrisch. Wir folgten bis auf geringfügige Änderungen der Vorschrift aus "Photometrische Methoden Medizin" der Fa. Eppendorf/ Hamburg (55). Sie basiert auf der Methode von BESSMAN und STEVENS (9):

> Die Nitrogruppe des Antibioticums und seiner Metabolite wird in eine Aminogruppe reduziert, die dann auf ähnliche Weise bestimmt wird, wie sie von BRATTON und MARSHALL (12) für Sulfonamide angegeben wurde.
> Die Aminogruppe wird dabei in die entsprechende Diazo-Verbindung überführt, die mit Naphthyl-äthylendiamin zu einem rosa Farbstoff kuppelt, dessen Konzentration dem Gehalt an Chloramphenicol in einer Probe quantitativ entspricht.
> Vergleiche Abbildung 1. (Seite 7)

2.1.5. Herstellung der Reagenzien

I. 0,3 n Barytwasser
26,3 g Bariumhydroxyd p.a. wurden in 500 ml CO_2 - freiem Aqua dest. gelöst und in eine gut verschließbare Flasche mit engem Hals filtriert.

II. 5%ige Zinksulfatlösung
26,6 g $ZnSO_4 \cdot 7\ H_2O$ p.a. wurde in 500 ml CO_2 -freiem Aqua dest. gelöst.

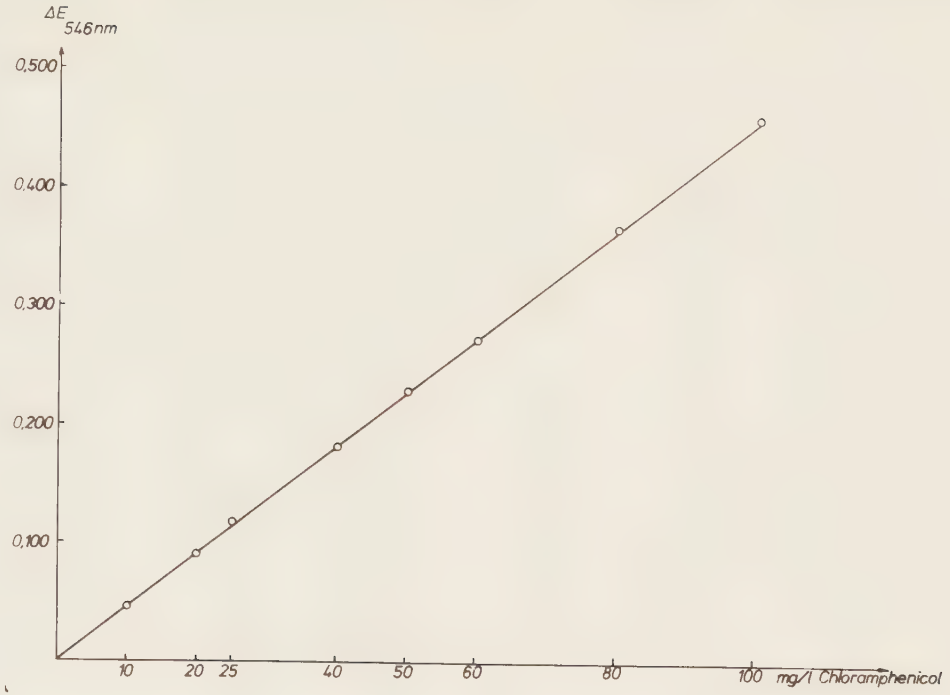

Abb. 1: Eichkurve für Chloramphenicol in Wasser

Beide Lösungen wurden so aufeinander eingestellt, daß bei Titration 5 ml Zinksulfatlösung mit 20 ml H_2O verdünnt, 4,7 bis 4,8 ml Barytwasser verbrauchen.
Indikator: Phenolphthalein.

III. verdünnte HCl
70 ml konzentrierte HCl (D = 1,9) p.a. wurden mit Aqua dest. auf 100 ml aufgefüllt.

IV. Zinn (II) Chlorid-Lösung
0,80 g $SnCl_2$ p.a. wurden in 100 ml verdünnter HCl (III) gelöst.

V. 1%ige Natriumnitrit-Lösung
1 Teil $NaNO_2$ p.a. wurde in 99 Teilen Aqua dest. gelöst.

VI. Ammoniumsulfamat-Natriumphosphat-Lösung
0,50 g Amidosufonsäure-Ammoniumsalz p.a. und 27,6 g NaH_2PO_4 wurden in 100 ml Aqua dest. gelöst.

VII. Kupplungsreagenz
0,20 g N- (1- Naphthyl-) äthylendiammoniumchlorid p.a. wurden in 100 ml Aqua dest. gelöst.

2.1.6. Aufbewahrung und Haltbarkeit der Reagenzien

ad I.: Das Gefäß darf nur unmittelbar vor Gebrauch geöffnet werden. Es muß anschließend sofort wieder luftdicht verschlossen werden, da sich sonst an der Oberfläche durch Reaktion mit atmosphärischen CO_2 unlösliches Bariumkarbonat bildet.

ad II.: Die Zinnchlorid-Lösung wurde nach Gebrauch bei -27° C eingefroren und nach einer Woche verworfen.

ad V. + ad VII.:

Beide Reagenzien sind licht- und wärmeempfindlich. Sie wurden daher in 15 ml fassende Glasfläschchen gefüllt und bei -27°C eingefroren. Unter diesen Bedingungen sind die Reagenzien mehrere Monate haltbar (RIEDER (60)). Da beide Lösungen bei der angegebenen Temperatur gefroren sind, müssen sie vor Gebrauch restlos aufgetaut und sorgfältig geschüttelt werden. Nach Gebrauch wurden die Reste verworfen.

Alle übrigen Reagenzien sind dicht verschlossen bei Zimmertemperatur haltbar.

2.1.7. Analysengang

2.1.7.1. Enteiweißung des Plasma

In ein Reagenzglas wurden 1,0 ml Plasma mit 5,0 ml Aqua dest. und 2,0 ml Barytwasser (I) versetzt und gut gemischt. Sodann wurden 2,0 ml Zinksulfat-Lösung (II) zugesetzt, wiederum gut gemischt und nach 5 min. bei ca. 3000/min. 10 min. lang zentrifugiert. Der wasserklare Überstand wurde sorgfältig abpipettiert, das Sediment verworfen.

2.1.7.2. Farbreaktion zur Chloramphenicol-Bestimmung im Überstand

Jeweils 2,0 ml des Überstandes wurden in zwei mit eingeschliffenen Glasstopfen versehene 20-ml-Reagenzgläser gegeben. Das eine sodann mit 0,5 ml Zinnchlorid-Lösung (IV) beschickt (=Analyse), das andere zur Blindwertbestimmung lediglich mit 0,5 ml verd. HCl (III). Nach dem Mischen wurden beide Röhrchen fest verschlossen für

20 min. in ein kochendes Wasserbad gestellt.
Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde das in den oberen Teilen der Reagenzgläser befindliche Kondenswasser durch vorsichtiges Schwenken der Röhrchen in die Probe zurückgebracht. (Bei diesem Vorgehen ließ sich ein nennenswerter Flüssigkeitsverlust durch Verdampfen nicht nachweisen).
Daran anschließend wurden in jedes Röhrchen 0,5 ml Natriumnitrit-Lösung (V) gegeben, kurz geschüttelt und 2 min. später 2,0 ml Ammoniumsulfamat-Lösung (VI) zugesetzt. Die Ansätze wurden jetzt so lange kräftig geschüttelt, bis keine Gasbläschen (N_2) mehr aufstiegen, mindestens aber 3 min. .
Nach 7 - 10 min. wurden 0,5 ml Kupplungsreagenz (VII) zugesetzt und gut gemischt.
Die Extinktionsmessung erfolgte 20 min. nach Zugabe des Kupplungsreagenz in 20 mm Küvetten bei 546 nm gegen den Blindwert. Wir verwendeten ein Photometer der Firma Eppendorf/Hamburg.
Kontrolluntersuchungen zeigten, daß der entstandene Farbstoff nach 20 min. stabil war, und sich seine Konzentration innerhalb der folgenden 10 min. nicht meßbar veränderte. Die Leerwerte ließen sich in keinem Fall von den dazugehörigen Blindwerten unterscheiden, was dafür spricht, daß wohl keine anderen Stoffe mitbestimmt wurden.

2.2. Sulfamethoxypyrazin (SMP)

2.2.1. Krankengut

Die Elimination von SMP wurde an 6 Patienten untersucht, die wegen schwerer Niereninsuffizienz fortlaufend einmal wöchtentlich in unserer Klinik durch Peritonealdialyse behandelt wurden.

Lfd. Nr.	Name Alter	KrBlNr Geschlecht	Kreatinin i. S. (mg%)	Harnstoff i. S. (mg%)
1	J.A. 56 J.	1690/71 männl.	26,2	238
2	F.F. 49 J.	1164/71 männl.	21,8	359
3	L.H. 41 J.	0200/71 weibl.	17,0	106
4	I.P. 35 J.	301236 weibl.	14,7	170
5	H.R. 49 J.	120820 männl.	21,2	232
6	H.R. 43 J.	0771/71 männl.	11,2	124

Tab. 3: Klinische Daten der 6 Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz. Angegeben sind Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff vor Beginn der 1. Dialyse.

2.2.2. Untersuchte Substanz und Dosierung

SMP wurde in einer Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht als einmalige Gabe in physiologischer Kochsalzlösung jeweils zu Beginn der Dialyse infundiert. Die Menge der NaCl-Lösung schwankte je nach Körpergewicht zwischen 185 und 260 ml. Die Infusionsdauer betrug 10 - 30 min..

2.2.3. Gewinnung von Plasmaproben

Die erste Blutentnahme von 6 ml erfolgte unmittelbar vor dem Anlegen der Infusion als Leerwert. Die weiteren Proben wurden ca. 4 Stunden, ca. 12 Stunden sowie bei Beendigung der Dialyse nach durchschnittlich 28 Stunden durch Venenpunktion am kontralateralen Arm gewonnen.
Nach Ablauf einer Woche erschienen die Patienten zur nächsten Dialyse. Es wurden wiederum zu Beginn, nach ca. 12 Stunden und am Ende der Dialyse jeweils 6 ml Venenblut abgenommen. Das so gewonnene Blut wurde sofort in Polyäthylenröhrchen gegeben, denen vorher ein Tropfen Heparin (Liquemin ^{R} 5000 E/ml) zugesetzt worden war. Nach kurzem Umschütteln wurde bei ca. 3000/min. 10 min. lang zentrifugiert, der Überstand in verschließbare Polyäthylenröhrchen pipettiert und bis zur Weiterverarbeitung bei -27^{o}C eingefroren.
Das Sediment wurde verworfen.

2.2.4. Prinzip der Bestimmung der Konzentration von SMP im Plasma

Der Nachweis von SMP und seiner Metabolite wurde in einer leicht modifizierten Form nach der von RIEDER (58, 59) angegebenen Methode durchgeführt. Grundlage ist wiederum die unter 2.1.4. beschriebene Reaktion.

2.2.5. Reagenzien

I. 20%ige Trichloressigsäure p.a.

II. 4 n Salzsäure p.a.

III. 0,1%ige Natriumnitrit-Lösung

0,1 g $NaNO_2$ p.a. wurden in 100 ml Aqua dest. gelöst.

IV. 0,5%ige Amidosulfonsäure-Lösung

0,5 g Amidosulfonsäure p.a. wurden in 100 ml Aqua dest. gelöst.

V. Kupplungsreagenz

0,1 g N-(-1-Naphthyl-)äthylendiammoniumchlorid p.a. wurden in 100 ml Aqua dest. gelöst.

2.2.6. Aufbewahrung und Haltbarkeit der Reagenzien

ad III. + V.: Hier gilt sinngemäß das unter 2.1.6. zu den Reagenzien V. und VII. gesagte.

Alle anderen Reagenzien sind fest verschlossen bei Zimmertemperatur haltbar.

2.2.7. Analysengang

2.2.7.1. Enteiweißung des Plasma

In 30 ml fassende, mit eingeschliffenen Glasstopfen versehene Glasgefäße wurden 0,5 ml Plasma mit 10 ml Aqua dest. versetzt. Die Gefäße wurden sodann fest verschlossen und für 5 min. in ein kochendes Wasserbad gestellt. Nach rascher Zugabe von 2,0 ml Trichloressigsäure (I) wurde kurz gemischt und dann in heißem Zustand sofort bei ca. 4000/min. zentrifugiert. Der wasserklare Überstand wurde abpipettiert, das Sediment verworfen.

2.2.7.2. Bestimmung der "direkt" reagierenden Sulfonamidanteile

(Es reagieren SMP, SMP-Glucuronid und zwei unbekannte Metabolite (RIEDER (58), v. BERGER (6)).

0,5 ml des nach 2.2.7.1. gewonnenen Überstandes wurden mit 0,5 ml HCl (II) versetzt und gemischt. Nach 3 min. wurden 0,1 ml $NaNO_2$ (III) zugegeben und geschüttelt. Nach weiteren 5 min. wurden 1,0 ml Amidosulfonsäure (IV) zugesetzt und der Ansatz so lange kräftig geschüttelt, bis keine Gasbläschen (N_2) mehr auftraten, mindestens jedoch 3 min. .

7 - 10 min. später wurden 1,0 ml Kupplungsreagenz (V) hinzugegeben und gemischt. Es entstand eine rosa-rote, klare Lösung. Die Extinktionsmessung erfolgte 15 Min. nach Zugabe des Kupplungsreagenz in 10 mm Küvetten bei 546 nm gegen Luft mit einem Photometer der Firma Eppendorf/Hamburg.

2.2.7.3. Bestimmung der Konzentration aller SMP- Fraktionen ("gesamtes" Sulfonamid)

5,0 ml des nach 2.2.7.1. gewonnenen Überstandes wurden in den dort beschriebenen Glasgefäßen mit 0,5 ml HCl (II) versetzt und für 60 Min. in ein kochendes Wasserbad gebracht. Die Stopfen wurden zunächst nur lose aufgesetzt und nach 3 Min. festgedrückt. Wägungen vor und nach dieser Prozedur ergaben keinen meßbaren Flüssigkeitsverlust durch Verdampfen. Anschließend wurden die Gefäße in einem mit Leitungswasser durchströmten Wasserbad gekühlt und das in den oberen Teilen der Gefäße befindliche Kondenswasser durch vorsichtiges Schwenken in die Probe zurückgebracht.

Jetzt wurde die unter 2.2.7.2. beschriebene Farbreaktion angeschlossen; beginnend mit Reagenz III.

Die Differenz der aus 2.2.7.3. und 2.2.7.2. gewonnenen Konzentrationen stellt den acetylierten Anteil an SMP dar.

2.3. Eichung

Aus Chloramphenicol-Trockensubstanz (Paraxin ^{R} Substanz) und SMP-Trockensubstanz wurden Lösungen mit 100 mg/l hergestellt, die dann mit Aqua dest. entsprechend verdünnt, den jeweiligen Bestimmungsmethoden unterworfen wurden.
(2.1.7.1. + 2.1.7.2. sowie 2.2.7.1. + 2.2.7.2. und 2.2.7.1. + 2.2.7.3.)
Jeder Eichpunkt stellt den Mittelwert aus mindestens drei Bestimmungen dar.
Die so gewonnenen Eichpunkte wurden in ein lineares Raster eingetragen (Abszisse: Konzentration in mg/l, Ordinate: Extinktionseinheiten). Es ergaben sich nahezu Geraden, deren Steigung b abgegriffen wurde. Siehe Abbildungen 1, 2 und 3.
Die Umrechnung einer gefundenen Extinktion E in die gesuchte Konzentration C erfolgt als nach:

$$C = E \times 1/b$$

2.4. Bestimmung der Eliminationshalbwertszeit (HWZ) und der totalen Clearance (Cl_{tot}) (33)

Die Halbwertszeit läßt sich aus der Eliminationskonstanten k_2 berechnen. Sie entspricht der Steigung b der Eliminationskurve.

Es gilt also: $$HWZ = \frac{\ln 2}{k_2} = \frac{\ln 2}{b}$$

2.4.1. Halbwertszeit und totale Clearance für Chloramphenicol

Trägt man die gefundenen Konzentrationen auf halblogarithmischem Raster (Ordinate: logarithmisch, Konzentration in mg/l; Abszisse: linear, Zeit in Min.) gegen die Zeit auf und liegen die Punkte dann annähernd auf einer Geraden, so darf angenommen werden, daß

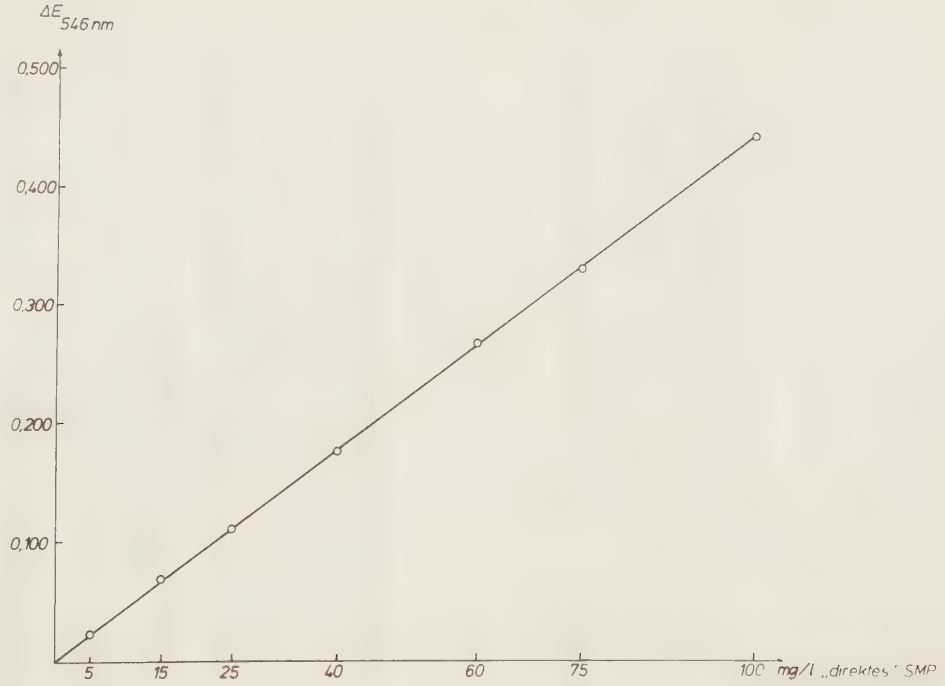

Abb. 2: Eichkurve für das "direkt" reagierende SMP in Wasser

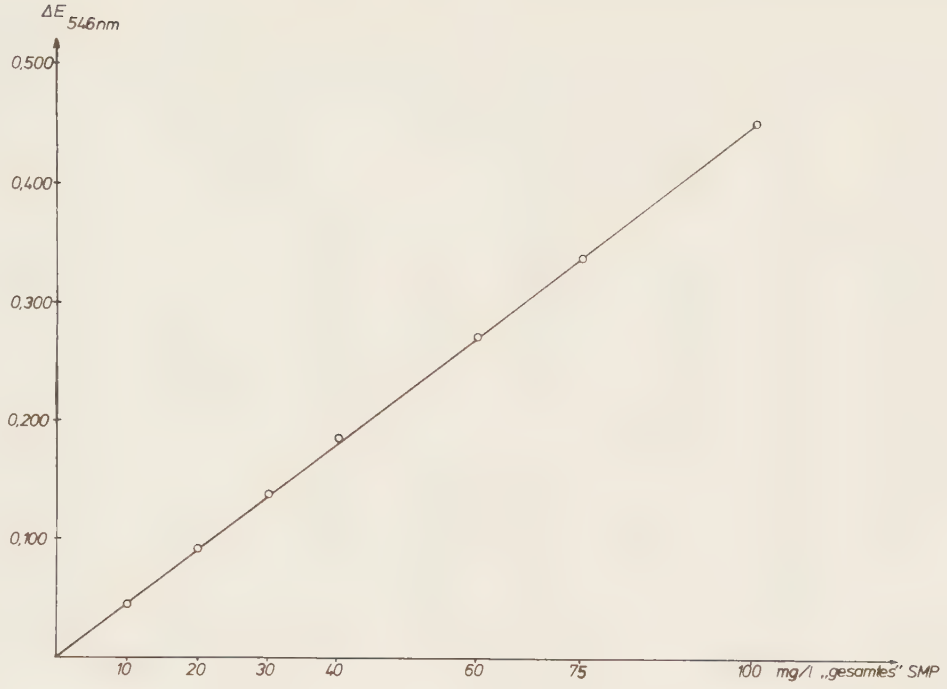

Abb. 3: Eichkurve für das "gesamte" SMP in Wasser

die Elimination exponentiell erfolgte.
Unter dieser Voraussetzung kann die Regressionsfunktion

$$Y = a + bx$$

nach dem Gauß'schen Prinzip der kleinsten Abweichungsquadrate berechnet werden. Dabei ist b gleich der Eliminationskonstanten k_2 und a gleich der fiktiven Anfangskonzentration C_o.

$$b = \frac{Sxy}{Sxx} \quad \text{und} \quad a = \bar{y} - \bar{x}b \quad \text{wobei}$$

$$Sxy = \Sigma xy - \frac{\Sigma x \cdot \Sigma y}{n} = \Sigma xy - \bar{y}\ \Sigma x \quad \text{und}$$

$$Sxx = \Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{n} = \Sigma x^2 - \bar{x}\ \Sigma x$$

Für y werden die natürlichen Logarithmen der gefundenen Serumkonzentrationen C eingesetzt.
Aus der verabreichten Dosis und der fiktiven Anfangskonzentration läßt sich das Verteilungsvolumen errechnen:

$$V_d\ (l) = \frac{\text{Dosis} \quad (mg)}{\text{Anfangskonzentration} \quad (mg/l)}$$

Und daraus läßt sich weiter die totale Clearance bestimmen:

$$Cl_{tot} = k_2 \cdot V_d \quad (l/Min)$$

2.4.2. Halbwertszeiten für Sulfamethoxypyrazin

Sind die in 2.4.1. geforderten Voraussetzungen nicht erfüllt, weil entweder eine exponentielle Elimination aufgrund der Eigenschaften des Pharmakons oder der Versuchsbedingungen nicht erwartet werden kann oder stehen nicht genügend Meßpunkte zur Verfügung, um die Linearität ausreichend zu beurteilen, so kann die Eliminations-

konstante k_2 nach DOST (24) folgendermaßen berechnet werden:

Die Steigung zwischen zwei benachbarten Punkten C_1/t_1 und C_2/t_2 ist:

$$k_{21} = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{t_2 - t_1}$$

und die Eliminationskonstante für die ganze Blutspiegelkurve:

$$k_2 = \frac{k_{21} + k_{22} + \cdots\cdots + k_{2n}}{n}$$

Nach diesem Verfahren wurden die Halbwertszeiten für das "direkte" und das "gesamte" SMP bestimmt.

3. ERGEBNISSE

3.1. Chloramphenicol

Nach intravenöser Gabe von 30 mg/kg Körpergewicht wird Chloramphenicol exponentiell aus der Blutbahn eliminiert.
Vergleiche Abbildung 4.

Die Halbwertszeit ($\bar{x} \pm s$) beträgt bei den leber- und nierengesunden Probanden 196 $\pm$ 58 Min., die totale Clearance Cl_{tot} 209 $\pm$ 72 ml/ Min..
Bei den Patienten mit Lebercirrhose beträgt die HWZ ($\bar{x} \pm s$) 199 $\pm$ 45 Min., die totale Clearance Cl_{tot} 211 $\pm$ 79 ml/Min..
Vergleiche Tabellen 3a und 3b sowie Abbildungen 4, 5 und 6.
Der Unterschied zwischen den Mittelwerten für die Gruppe der Gesunden und die Gruppe der Leberkranken ist nicht signifikant ($p > 0,5$).

3.2. Sulfamethoxypyrazin

Sulfamethoxypyrazin kann durch Peritoneal-Dialyse beschleunigt eliminiert werden. Tabelle 4 zeigt die Halbwertszeiten, den Mittelwert und die Standardabweichung für das "direkt" reagierende und das "gesamte" SMP während zweier Peritoneal-Dialysen sowie während der 7 Tage dauernden Dialysepause nach einmaliger intravenöser Gabe von 20 mg/kg Körpergewicht SMP zu Beginn der ersten Dialyse.
Die Eliminationshalbwertszeit verkürzte sich während der Peritonealdialysen für das "gesamte" SMP um das 6 - 12 fache, für das "direkt" reagierende SMP um das 2 - 6 fache gegenüber der Zeit zwischen den Dialysen. (Abbildung 7)

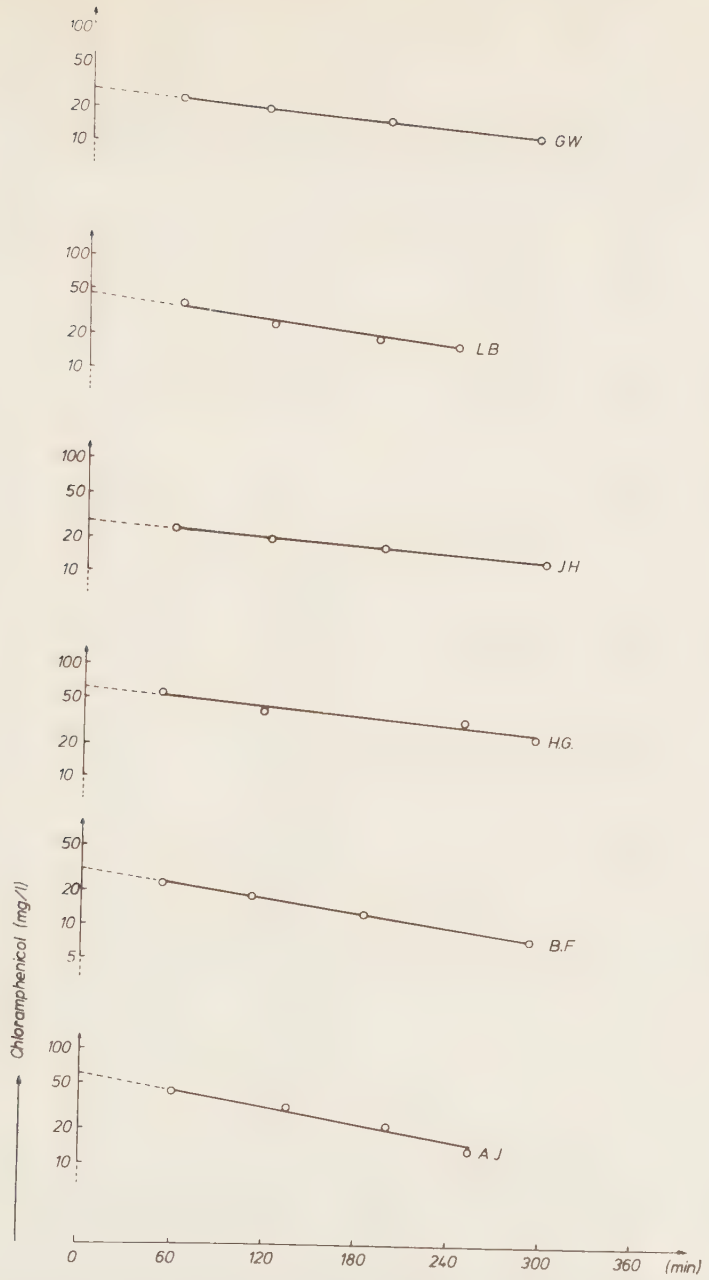

Abb. 4: Eliminationskurven von Chloramphenicol bei sechs gesunden Probanden nach einmaliger intravenöser Gabe von 30 mg/kg Körpergewicht Chloramphenicol.

Lfd. Nr.	Name Alter	KrBlNr. Geschlecht	C_o (mg/l)	V_d (l)	Cl_{tot} (ml/Min.)	HWZ (Min.)
1	G.W. 24 J.	------ männl.	28,8	86,6	268	223
2	L.B. 29 J.	------ männl.	45,4	48,4	209	160
3	J.H. 21 J.	------ männl.	27,1	84,8	216	271
4	H.G. 22 J.	------ männl.	59,1	32,9	92	247
5	B.F. 22 J.	------ männl.	29,9	63,5	299	147
6	A.J. 24 J.	------ männl.	60,0	32,5	175	128
$\bar{x}$					209	196
$\pm$ s					72	58

Tab. 3a: Fiktive Anfangskonzentration C_o, Verteilungsvolumen V_d, totale Clearance Cl_{tot} und Halbwertszeit HWZ von Chloramphenicol bei 6 Gesunden nach einmaliger intravenöser Gabe von 30 mg/kg Körpergewicht Chloramphenicol

Lfd. Nr.	Name Alter	KrBlNr. Geschlecht	C_o (mg/l)	V_d (l)	Cl_{tot} (ml/Min.)	HWZ (Min.)
1	J.S. 65 J.	2416/69 männl.	41,5	57,8	207	193
2	H.S. 45 J.	0250/71 männl.	31,3	95,8	346	191
3	J.W. 54 J.	1533/69 weibl.	32,6	56,7	163	240
4	M.B. 18 J.	1689/69 weibl.	32,5	43,0	153	194
5	E.R. 68 J.	2091/69 männl.	58,7	34,0	132	178
6	R.S. 60 J.	2414/69 männl.	40,3	45,9	99	321
7	H.N. 32 J.	0491/71 männl.	22,8	87,7	292	207
8	C.F. 73 J.	1800/69 männl.	64,4	32,2	121	183
9	W.J. 53 J.	1266/69 männl.	26,8	68,2	299	157
10	M.B. 40 J.	4336/68 weibl.	25,4	68,8	228	208
11	E.H. 52 J.	2105/69 männl.	46,5	49,4	230	149
12	O.H. 60 J.	0834/71 männl.	30,6	65,6	266	170
$\bar{x}$					211	199
$\pm$					79	45

Tab. 3b: Fiktive Anfangskonzentration C_o, Verteilungsvolumen V_d, totale Clearance Cl_{tot} und Halbwertszeit HWZ bei 12 Kranken mit Lebercirrhose nach einmaliger intravenöser Gabe von 30 mg/kg Körpergewicht Chloramphenicol.

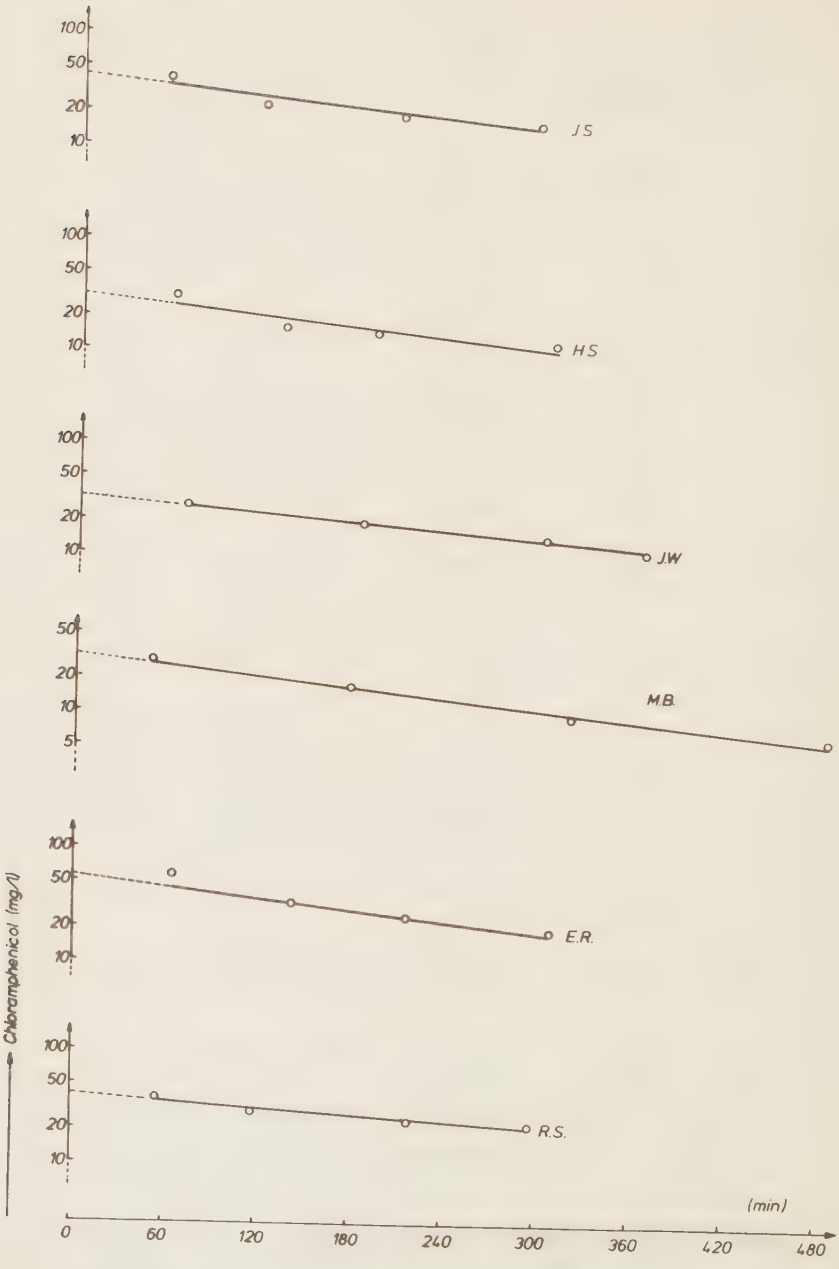

Abb. 5: Eliminationskurven von Chloramphenicol bei Probanden mit Lebercirrhose nach einmaliger intravenöser Gabe von 30 mg/kg Körpergewicht Chloramphenicol. (1 - 6)

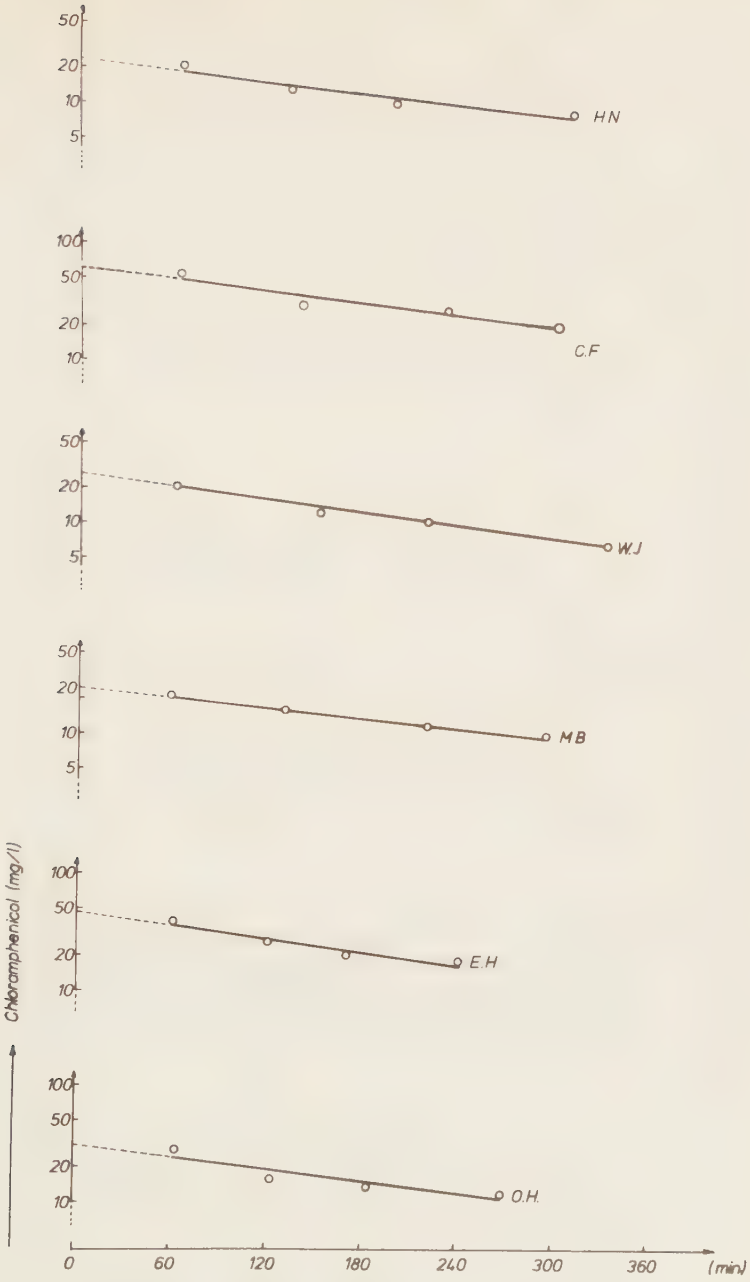

Abb. 6: Eliminationskurven von Chloramphenicol bei Probanden mit Lebercirrhose nach einmaliger intravenöser Gabe von 30 mg/kg Körpergewicht Chloramphenicol (7 - 12).

Pat.	1. Dialyse		Dialysenpause		2. Dialyse	
	"gesamt"	"direkt"	"gesamt"	"direkt"	"gesamt"	"direkt"
1	37	31	148	115	22	48
2	48	36	330	155	28	38
3	39	28	163	138	14	16
4	35	30	160	99	22	31
5	92	53	685	154	47	68
6	55	38	470	207	59	50
$\bar{x}$	51	36	328	145	32	42
$\pm$ s	21	9	220	37	17	17

Tab. 4: HWZ in Stunden für "direkt" reagierendes und "gesamtes" SMP während zweier Peritonealdialysen und während der Dialysenpause. Es wurden zu Beginn der ersten Dialyse 20 mg/kg Körpergewicht SMP intravenös verabreicht.

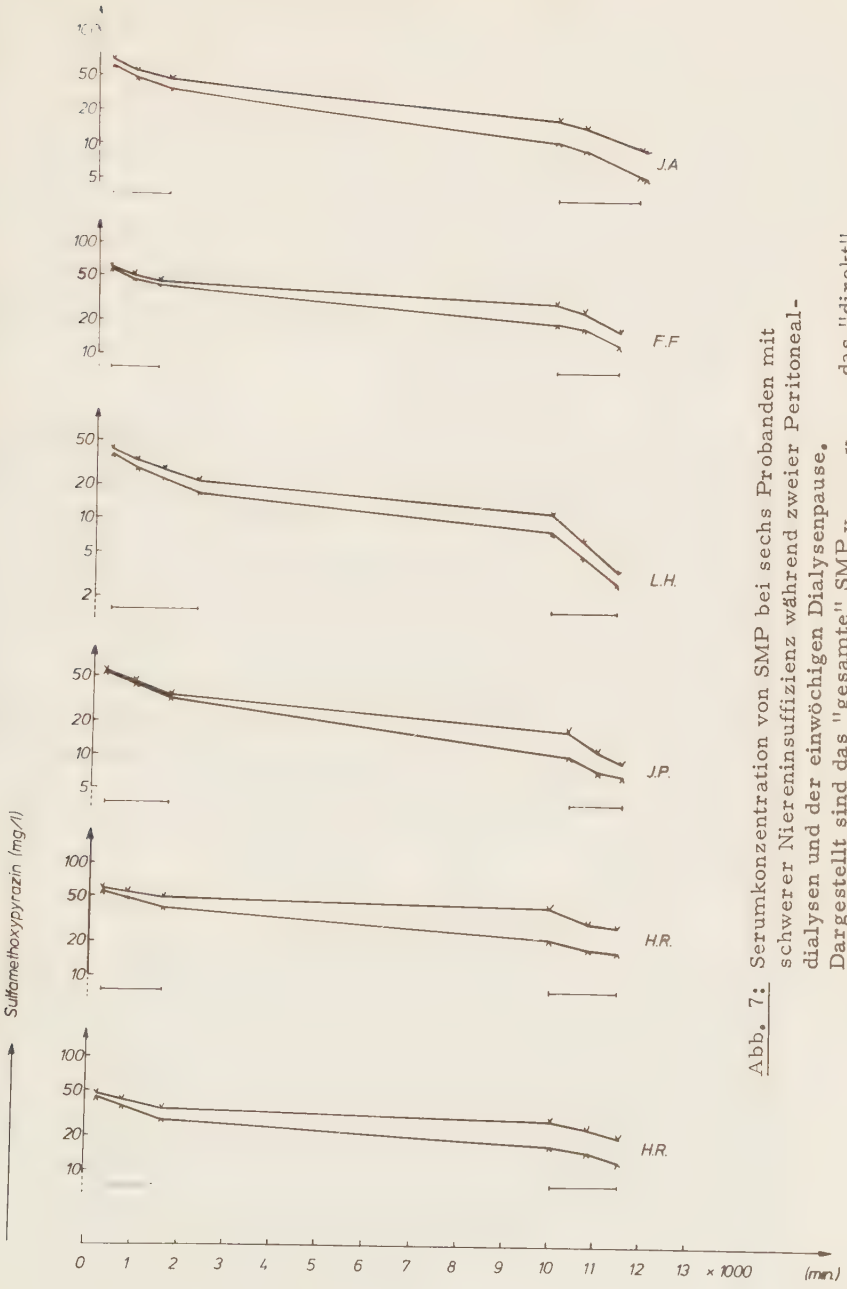

Abb. 7: Serumkonzentration von SMP bei sechs Probanden mit schwerer Niereninsuffizienz während zweier Peritonealdialysen und der einwöchigen Dialysenpause.
Dargestellt sind das "gesamte" SMP ▽——▽ das "direkt" reagierende SMP △——△ und die Dauer der Dialysen. ⊢——⊣

4. DISKUSSION

4.1. Chloramphenicol

Das Antibiotikum Chloramphenicol wurde 1947 aus Streptomyces-venezuelae-Kulturen isoliert (EHRLICH (28), BRATZ (13)) und als D-(-)-threo-1-p-nitrophenyl-2-dichloracetylamino-1, 3-propandiol identifiziert (REBSTOCK (57)). Es kann heute vollsynthetisch hergestellt werden und ist damit das erste Antibiotikum, bei dem dieses gelungen ist (CONTROULIS (18)).

Die bakteriostatische Wirkung beruht nach neueren Untersuchungen auf einer Störung der Anlagerung von aminosäurebeladener Transfer-RNS an die Ribosomen des Bakteriums (BURGER (16)). Daneben hemmt Chloramphenicol die Synthese einiger mitochondrialer membrangebundener Cytochrome und damit die Zellatmung (FIRKIN (30)). GLAZKO und Mitarbeiter (34) fanden nach Gabe von Chloramphenicol im Urin neben 5 - 10% unverändertem, biologisch aktivem Chloramphenicol geringe Mengen eines inaktiven Hydrolisierungsprodukts und das biologisch ebenfalls inaktive, an C_3 der Seitenkette mit Glucuronsäure konjugierte Produkt. Es stellt den weitaus größten Anteil der Metabolite dar.
Siehe Abbildung 8.

Die Konjugation einer Substanz mit Glucuronsäure erfolgt vorwiegend im endoplasmatischen Retikulum der Leberzelle über die mit Uridindiphosphat aktivierte Glucuronsäure (DUTTON (26)). Nach CARBONE et al. (17) hat jedoch auch die Niere in geringem Maße die Fähigkeit, Glucuronide zu bilden. Aus der Vorstellung heraus, daß die Stoffwechselleistungen der Leber bei Erkrankungen des Organs beeinträchtigt seien, wird eine Kontraindikation für Medikamente abgeleitet, die in der Leber umgesetzt werden.

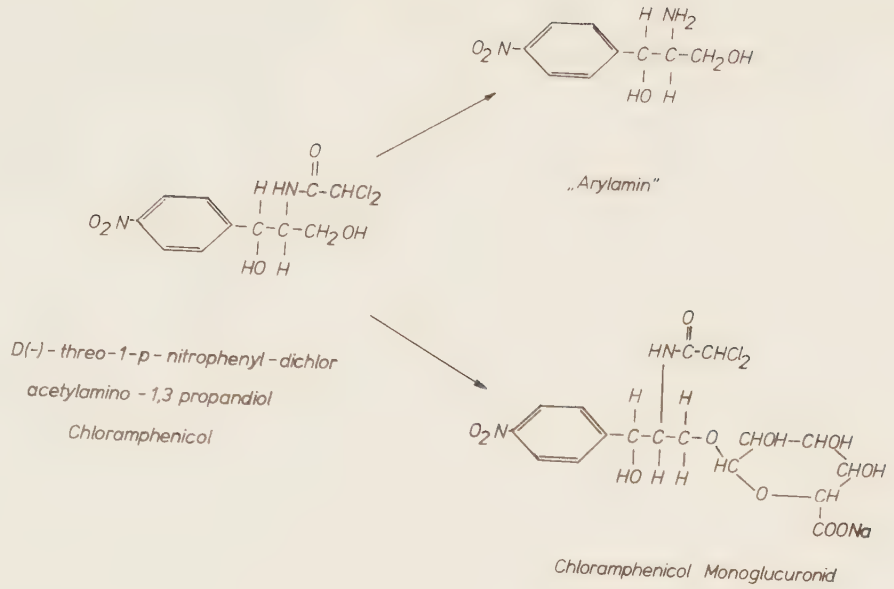

Abb. 8: Chemische Struktur von Chloramphenicol und seiner zwei Metabolite. (GLAZKO (34))

Für Meprobamat wurde regelmäßig eine deutlich verlangsamte Ausscheidung bei Leberkranken nachgewiesen (HELD (38)). Daneben wurde zur gleichen Zeit für eine größere Anzahl von Stoffen gezeigt, daß Erkrankungen der Leber keinen oder nur einen geringen Einfluß auf deren Metabolismus haben (14, 41, 51, 54, 66, 69).
Sulfadimethoxin wird von Leberkranken möglicherweise sogar schneller eliminiert (HELD (39)).
Neuere Arbeiten weisen jedoch darauf hin, daß in den meisten Fällen der Medikamentenstoffwechsel wohl doch in irgend einer Weise verändert ist (KLOTZ (44)).
Für Chloramphenicol, das zu über 90% in glucuronidierter Form ausgeschieden wird (GLAZKO (34)), fand KUNIN et al. (47) mit einer mikrobiologischen Methode bei 3 von 11 Patienten mit Lebercirrhose und Ikterus gegenüber Normalpersonen stark verlängerte Halbwertszeiten, während die übrigen etwa im oberen Grenzbereich lagen. Nur ein Patient ohne Ikterus zeigte eine normale Halbwertszeit von biologisch aktivem Chloramphenicol. AZZOLLINI und Mitarbeiter (4) fanden mit einer chemischen Nachweismethode bei 6 von 8 Cirrhosepatienten eine mehr oder weniger deutliche Verlängerung der biologischen Halbwertszeit von Chloramphenicol.
Seit der Einführung von Chloramphenicol sind eine unübersehbare Anzahl von Veröffentlichungen erschienen, die über reversible, offenbar dosisabhängige Störungen der Erythropoese (29, 61, 67) nach Chloramphenicolanwendung berichten. Daneben werden progrediente Panmyelophthisen mit gelegentlichem Übergang in Leukämien (FRAUMENI (31)) beschrieben, deren Zusammenhang mit der oben genannten Depression des roten Knochenmarks nicht geklärt ist. Eine Dosisabhängigkeit besteht offenbar nicht. Umfangreiche Untersuchungen über die Häufigkeit solcher Nebenwirkungen sind u.a. von BEST (10) und KÄHLER (43) veröffentlicht worden.
Mehrere Arbeitsgruppen konnten wahrscheinlich machen, daß nur das freie Chloramphenicol, nicht aber seine Metabolite für diese zum Teil

verheerenden Erscheinungen verantwortlich ist (Mc CURDY (52), SUHRLAND (68), WOLTERS (71).

Bei den von uns untersuchten 12 Patienten mit zum Teil stark herabgesetzter Leberfunktion waren nur 3 anikterisch. Die anderen wiesen Serum-Bilirubin-Werte zwischen 1,9 mg% und 21,3 mg% auf. Dabei fanden wir lediglich bei zweien möglicherweise außerhalb der normalen Schwankungsbreite liegende Werte. Patient 6 zeigte bei einem Serum-Bilirubin von 7,5 mg% mit 321 Min. die längste von uns gefundene Halbwertszeit und mit 99 ml/Min. auch die geringste totale Clearance. Patient 8 wies bei einem Gesamt-Bilirubin von 21,3 mg% mit 183 Min. eine unauffällige Halbwertszeit auf.

Die totale Clearance lag mit 121 ml/Min. jedoch möglicherweise ebenfalls außerhalb der normalen Schwankungsbreite. Ein ähnlich niedriger Wert wurde von uns allerdings auch bei dem gesunden Probanden 4 gefunden. Dort betrug die totale Clearance 92 ml/Min.

Alle übrigen Patienten und Vergleichspersonen zeigten Halbwertszeiten, die mit dem von KUNIN (47) für Lebergesunde bestimmten Mittelwert von 174 $\pm$ 54 Min. gut übereinstimmten. AZZOLLINI (4) gibt für Gesunde eine Halbwertszeit von 138 $\pm$ 28 Min. und für Patienten mit Lebercirrhose und vielfach auch mit Ascites eine solche von 243 $\pm$ 78 Min. an. Die Unterschiede zu unseren Ergebnissen sind jedoch nicht signifikant ($p > 0,1$).

Darüberhinaus macht er alle Angaben, die erforderlich sind, um die totale Clearance (wie unter 2.4.1. beschrieben) zu errechnen. Es ergibt sich für die gesunden Vergleichspersonen: Cl_{tot} 227 $\pm$ 67 ml/Min. und für die Cirrhosepatienten Cl_{tot} 177 $\pm$ 61 ml/Min. Auch hier besteht kein signifikanter Unterschied zu unseren Ergebnissen ($p > 0,1$).

Die Schwankungsbreite der fiktiven Anfangskonzentrationen betrug in unserer Untersuchung für die Gesunden 27,1 - 60,0 mg/l und für die Kranken mit Lebercirrhose 22,8 - 64,4 mg/l nach einmaliger intravenöser Gabe von 30 mg/kg Körpergewicht, so daß sich signifikant höhere Plasmaspiegel an Chloramphenicol bei Cirrhosepatienten nicht

nachweisen lassen ($p > 0,5$).
Recht zwanglos lassen sich Gesunde wie Kranke jedoch bezüglich der Anfangskonzentrationen in eine Gruppe mit hohen (Gesunde: 2, 4, 6. Kranke: 1, 5, 6, 8, 11) und eine mit deutlich niedrigeren Anfangswerten einteilen. Mc CURDY (52) und SUHRLAND (68) berichten übereinstimmend, daß vorwiegend solche Patienten toxische Erscheinungen im Sinne einer Depression der Erythropoese zeigen, die bei gleicher Dosierung pro kg Körpergewicht zu vergleichbaren Zeiten wesentlich höhere Plasmaspiegel aufweisen als andere. Eine gleichzeitig bestehende Lebercirrhose ist dabei ohne Einfluß.
SCOTT und Mitarbeiter (65) konnten in einem Doppelblindversuch zeigen, daß Störungen aller Zellinien des Knochenmark auftreten, sobald die Plasmaspiegel von Chloramphenicol über 25 mg/l gehalten werden.

Zwischen der Höhe des Serum-Bilirubin-Spiegel und der Eliminationsgeschwindigkeit von Chloramphenicol ist in unserer Untersuchung kein Zusammenhang zu erkennen: Die Pat. 4 zeigt bei einem normalen Bilirubin-Spiegel nahezu die gleiche HWZ wie der Pat. 2 mit einem ges. Bili. von 10,2 mg%. Bei ihm wurde die höchste tot. Clearance gemessen, während Pat. 5 bei normalem ges. Bili. einen eher niedrigen Wert für die tot. Clearance aufweist. Auch die Höhe der fiktiven Anfangskonzentration ist ohne Einfluß auf die Eliminationsgeschwindigkeit.
Die Anzahl der funktionstüchtigen Zellen und auch mehrere leberspezifische Enzyme sind bei akuten und chronischen Leberkrankheiten vermindert (SCHMIDT (64)). Trotzdem wurde bei einigen Medikamenten eine unveränderte oder sogar beschleunigte Elimination aus dem Blut beobachtet. Als Ursache werden heute Änderungen der Bindung an Plasma- und Gewebeeiweiß diskutiert, wobei vor allem die Bindung an das Gewebe große Beachtung findet (KLOTZ (44), GIBALDI (32)). LEVI und Mitarbeiter (48) kamen aufgrund ihrer Untersuchungen mit Phenylbutazon an Cirrhosepatienten mit und ohne zusätzlicher Medikamente zu dem Schluß, daß durch Induktion der noch intakten Leber-

zellen der Aktivitätsverlust der erkrankten Leber kompensiert werden kann.

Da Patienten mit Lebercirrhose nahezu immer medikamentös behandelt werden, kann auch in unserer Untersuchung eine arzneimittelbedingte Induktion nicht völlig ausgeschlossen werden. Allerdings erhielt lediglich die Pat. 10 vor und während des Versuchs das möglicherweise induzierende Spironolacton. Sie zeigt mit einer HWZ von 208 Min. und einer tot. Clearance von 228 ml/Min. jedoch keine auffällig beschleunigte Elimination von Chloramphenicol.

Die hohen Halbwertszeiten, die KUNIN et al. (47) bei drei seiner Patienten fand, haben ihre Ursache möglicherweise in besonders weit fortgeschrittenen Leberschäden. (Genauere klinische Daten wurden von diesen Autoren nicht angegeben).

Die nahezu einhellig erhobene Forderung nach einer besonders strengen Indikationsstellung für die Anwendung von Chloramphenicol (1, 2, 10, 11, 43, 70) wird von dem Ergebnis unserer Untersuchungen jedoch kaum berührt, auch wenn die bei Leberkranken offenbar häufiger auftretenden toxischen Erscheinungen wohl nicht auf Kumulationseffekte zurückgeführt werden können. Mc CURDY (52) vermutet, daß Strahlenbelastungen und schwere Krankheiten ganz allgemein zu einer erhöhten Disposition für toxische Reaktionen auf Chloramphenicol führen. Beobachtungen an eineiigen Zwillingen legen auch den Verdacht eines genetisch bedingten Enzymdefektes nahe (DAMESHEK (19), NAGAO (53)).

4.2. Sulfamethoxypyrazin

SMP (2-Sulfanilamido-3-methoxypyrazin) ist ein Ultralangzeit-Sulfonamid, das in den Laboratorien der Farmitalia in Mailand entwickelt und 1961 als Kelfizina^{R} in den Handel gebracht wurde. In Deutschland ist es unter dem Namen Longum^{R} erhältlich.

Seine bakteriostatische Wirkung beruht wie die aller Sulfanilamid-Abkömmlinge auf einem kompetitiven Antagonismus zur p-Amino-benzoesäure, einem essentiellen Wuchsstoff vieler Bakterien. Für SMP wurde in vitro eine minimale Hemmkonzentration von 1,6 µmol/l (ca. 0,45 mg/l) gefunden. (BERLIN (7)).
Im Vergleich zu anderen Sulfonamiden wird es im menschlichen Organismus nur zu einem geringen Teil an Eiweißkörper gebunden. Der freie Anteil soll mindestens 20% betragen und bei einer Plasmakonzentration von 30 mg/l liegen bereits 25% in freier Form vor (DETTLI et al. (20, 21)). Die biologische Halbwertszeit wird zwischen 60 und 76 Stunden angegeben (7, 22, 25, 40, 46).
Die langsame Ausscheidung beruht auf einer hohen tubulären Rückresorptionsrate. Bei dem gewöhnlich im Primärharn herrschenden pH liegt der größte Teil des freien SMP in nicht jonisierter Form vor, so daß es nach glomerulärer Filtration im Bereich der Tubuli aufgrund seiner guten Lipoidlöslichkeit wieder in die Blutbahn zurückgelangt (DETTLI et al. (23)). SMP und seine Metabolite sind dabei so gut wasserlöslich, daß ein Auskristallisieren in der Niere nicht zu befürchten ist (KRÜGER-THIEMER, BÜNGER (46)).
Im Urin erscheinen über 70% in acetylierter Form, der Rest zu etwa gleichen Teilen frei und als N_1-Glucuronid (BÜNGER (15), HELD et al. (40)). Daneben finden sich noch geringe Mengen von zwei nicht näher bekannten Metaboliten (v. BERGER (6)).

Die Acetylierung körpereigener und körperfremder Substanzen erfolgt mittels Coenzym-A-aktivierter Essigsäure. Diese Leistung wird nicht nur von der Leber sondern wohl auch im RES erbracht (GOVIER (35)). Genaue Angaben über die Lokalisation der Acetylierung fehlen jedoch bisher. Siehe Abbildung 9

Aufgrund der pharmakokinetischen und pharmakologischen Eigenschaften von SMP konnte eine Dosierung von 2 g/Woche empfohlen werden (DETTLI et al. (22)). Diese Applikationsart bewährt sich

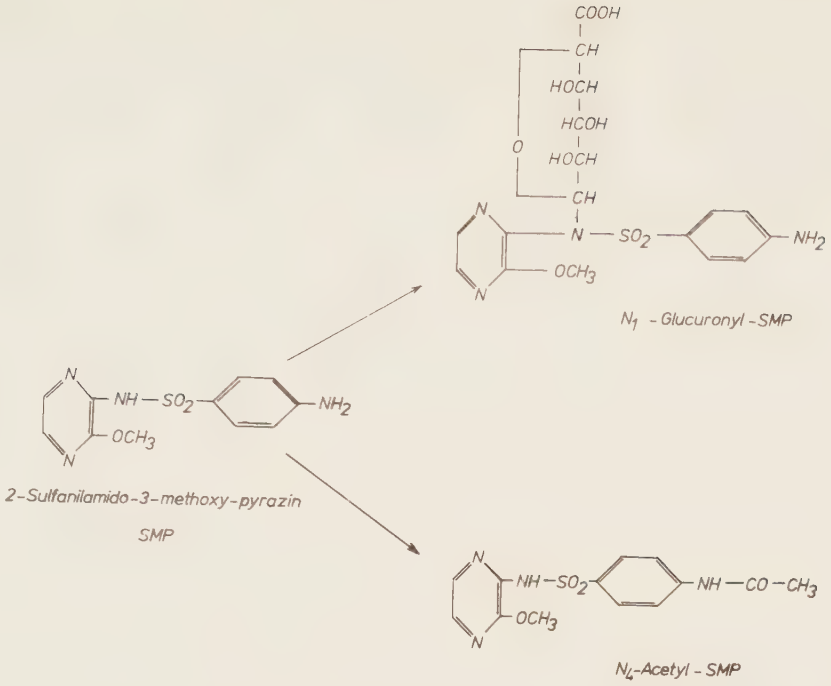

Abb. 9: Chemische Struktur von SMP und seiner beiden Hauptmetabolite

besonders bei unzuverlässigen Patienten. Auch wenn nach den bisher vorliegenden Beobachtungen eine gute Verträglichkeit mit niedriger Allergiequote festgestellt wurde (25, 37, 42), ergibt sich doch aus der langen Halbwertszeit besonders bei wöchentlicher Dosierung als Nachteil, daß beim Auftreten von Nebenwirkungen mit einer langen Nachwirkung des Medikaments gerechnet werden muß.
Wie bei anderen Medikamenten (z.B. Salicylate, Barbiturate), die chemisch eine schwache Säure darstellen, kann die Ausscheidung von Sulfonamiden durch Alkalisierung des Urins beschleunigt werden (KOSTENBAUDER (45)). Dabei läßt sich für SMP eine Verkürzung der HWZ um den Faktor zwei erreichen (DETTLI et al. (23)). Dieses Vorgehen setzt allerdings eine intakte Nierenfunktion voraus.
Von der Nierenfunktion unabhängig bietet sich die Hämo- oder Peritonealdialyse zur Elimination toxischer Substanzen an (3, 27, 50, 56, 62, 63).
Wir untersuchten die Elimination von SMP aus dem Blut von Patienten, die wegen chronischer Urämie fortlaufend einmal pro Woche peritonealdialysiert wurden. Da bei diesen Patienten die renale Elimination sehr gering war, wie an der Höhe der Plasma-Kreatinin- und Harnstoffspiegel sowie der zum Teil beträchtlich verlängerten HWZ von SMP während der Dialysenpause zu ersehen ist, konnte der alleinige Einfluß der Peritonealdialyse auf die Elimination von SMP untersucht werden.

Unter einer durchschnittlich 25-stündigen Peritonealdialyse mit etwa 60 Liter Spülflüssigkeit wurde für SMP eine HWZ zwischen 16 und 92 Stunden ermittelt. Dabei betrug die HWZ für das "gesamte" SMP während der ersten Dialyse 51 $\pm$ 21 Stunden ($\bar{x} \pm s$), während der zweiten Dialyse 32 $\pm$ 17 Stunden ($\bar{x} \pm s$). In der Dialysenpause fand sich für das "gesamte" SMP eine auf 320 $\pm$ 200 Stunden ($\bar{x} \pm s$) stark verlängerte HWZ. Dies war aufgrund der Untersuchungen von HELD et al. (40) an nierenkranken Patienten zu erwarten. Die HWZ für das "direkt" reagierende SMP betrug während der Dialysenpause 145 $\pm$ 37 Stunden ($\bar{x} \pm s$), während der ersten Dialyse 36 $\pm$ 9 Stunden

($\bar{x} \pm s$) und während der zweiten Dialyse 42 $\pm$ 17 Stunden ($\bar{x} \pm s$). Die Halbwertszeit verkürzte sich damit während der Peritonealdialysen gegenüber der Dialysenpause für das "gesamte" SMP um das 6 - 12fache, für das "direkt" reagierende SMP um das 2 - 6fache.
Die große Schwankungsbreite dürfte auf Unterschiede im Ablauf der einzelnen Dialysen, auf der verschiedenartigen Zusammensetzung der Spülflüssigkeiten und auf individuellen Unterschieden bei den einzelnen Patienten beruhen. Weiter ist zu berücksichtigen, daß bei der ersten Dialyse die Verteilungsvorgänge für SMP zu Beginn der Dialyse noch nicht abgeschlossen waren, was einer im Einzelnen nicht beurteilbaren Verkürzung der wirksamen Dialysendauer gleichkommt. (Vergl. 2.2.2.)

Die Ursache für die raschere Elimination des "gesamten" SMP gegenüber dem "direkt" reagierenden SMP während der zweiten Dialyse ist unklar. Vermutlich ist das Acetylierungsprodukt, das zu Beginn der zweiten Dialyse immerhin durchschnittlich 48% des "gesamten" SMP ausmacht, besser dialysabel.
Untersuchungen über die Elimination durch Peritonealdialyse von Bilirubin, Salicylaten und einiger Barbiturate, die wie Sulfonamide zu einem gewissen Teil an Eiweiß gebunden sind, geben zu der Vermutung Anlaß (GROLLMAN (36)), daß sich die Elimination durch Zusatz von Albuminen zur Spülflüssigkeit weiter verbessern läßt. So konnte die peritoneale Clearance von Barbituraten durch Zusatz von 5% Albumin zur Spülflüssigkeit etwa verdoppelt werden (BERMAN (8)). Da SMP jedoch nur wenig an das Plasmaeiweiß gebunden ist, ist es fraglich, ob die Elimination durch eine solche Maßnahme noch wesentlich beschleunigt werden kann.
Für Ampicillin, Chloramphenicol und Pyrrolidino-methyltetracyclin fand LOSSE (49) während der Peritonealdialyse zum Teil erheblich verlängerte Halbwertszeiten gegenüber Normalpersonen. Daraus resultiert die Empfehlung, diese Antibiotika auch während der Peritonealdialyse niedriger zu dosieren. Bei unseren Untersuchungen mit SMP übertraf die peritoneale Elimination unter den Bedingungen

einer heute üblichen therapeutischen Peritonealdialyse die renale Elimination Gesunder zum Teil erheblich. Will man auf die Chemotherapie mit SMP bei Peritonealdialyse-Patienten nicht verzichten, so kann empfohlen werden, vor Beginn einer Peritonealdialyse eine normale Tagesdosis SMP (also etwa 100 mg) zu verabreichen, da erwartet werden kann, daß diese Menge im Verlauf der Peritonealdialyse auch wieder ausgeschieden wird. Während der Dialysenpause muß allerdings auch SMP wesentlich niedriger dosiert werden. Hier möchten wir uns der Empfehlung von DOST und GLADKE (25) anschließen, die Dosis nach Bestimmung der Plasmakonzentration festzusetzen, zumal die Methodik ohne großen Aufwand verbunden ist (RIEDER (60)).

5. ZUSAMMENFASSUNG

5.1. Untersuchungen mit Chloramphenicol

Nach intravenöser Gabe von 30 mg/kg Körpergewicht wird Chloramphenicol exponentiell aus der Blutbahn eliminiert. Die Halbwertszeit beträgt bei gesunden Probanden 196 ± 58 Min. ($\bar{x}$ ± s), die totale Clearance 209 ± 72 ml/Min. Bei Patienten mit Leberschäden unterschiedlichen Schweregrades beträgt die HWZ 199 ± 45 Min. ($\bar{x}$ ± s) und die totale Clearance 211 ± 79 ml/Min. Die Unterschiede sind nicht signifikant ($p > 0,5$).
Die in der Literatur beschriebene Häufung von Chloramphenicol-Nebenwirkungen bei Leberkranken kann daher nicht auf einen Kumulationseffekt zurückgeführt werden.

5.2. Untersuchungen mit Sulfamethoxypyrazin

Sulfamethoxypyrazin wird bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz deutlich verlangsamt aus der Blutbahn eliminiert. Die mittlere Halbwertszeit bei 6 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz betrug 328 ± 220 Stunden ($\bar{x}$ ± s). Unter Peritonealdialyse mit etwa 60 Liter Spülflüssigkeit stellten sich bei den gleichen Patienten Halbwertszeiten ein, die zum Teil beträchtlich unter denen lagen, die bei nierengesunden Probanden ohne Behandlung gefunden werden.
Die Peritonealdialyse erscheint damit geeignet, die Elimination von Sulfamethoxypyrazin zu beschleunigen. Für die Verabreichung des Sulfonamids an Peritonealdialyse-Patienten wird empfohlen, die Dosierung von der Plasmakonzentration abhängig zu machen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. ARZNEIMITTEL-KOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT
   Zur Therapie mit Chloramphenicol
   Dtsch. Ärztebl. 66, 185 (1969)

2. ARZNEIMITTEL-KOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT
   Zur Therapie mit Chloramphenicol (Zweiter Warnhinweis)
   Dtsch. Ärztebl. 67, 71 - 72 (1970)

3. ATKINS, R., CUTTING, C. J. and MACKINTOSH, T. F.
   Acute Poisoning by Cycloserine
   Brit. med. J. 1965-I, 907 - 908

4. AZZOLLINI, F., GAZZANIGA, A., LODOLA, E., NATANGELO, R.
   Elimination of chloramphenicol and thiampenicol in subjects with cirrhosis of the liver
   Int. J. clin. Pharmacol. 6, 2, 130 - 134 (1972)

5. BECK, K. RICHTER, E. KIANI, B.
   Paarung mit Glucuronsäure und Bilirubinelimination am Beispiel der anikterischen Lebercirrhose
   Dtsch. med. Wschr. 90, 1005 - 1008 (1965)

6. BERGER, L. v.
   Pharmakokinetische Untersuchungen von Sulfadimethoxin und Sulfamethoxypyrazin bei leber- und nierengesunden Probanden sowie Patienten mit Lebercirrhose
   Med. Inaug. Diss. Tübingen 1971

7. BERLIN, H.

The Pracical Evaluation of Kelfizin, a New Long-acting Sulfonamide

IIIrd Intern. Congr. Chemotherapy Verhandl. 1720 - 1723 Thieme-Verlag Stuttgart 1964

8. BERMAN, L.B. VOGELSANG, P.

Removal Rates for Barbiturates Using two Types of Peritoneal Dialysis

New Engl. J. Med. 270, 77 - 80 (1964)

9. BESSMAN, S.P. and STEVENS, S.

A Colorimetric Method for the Determination of Chloromycetin in Serum or Plasma

J. lab. clin. Med. 35, 129 - 135 (1950)

10. BEST, W.R.

Chloramphenicol-Associated Blood Dyscrasias

J. Amer. med. Ass. 201, 181 - 188 (1967)

11. BOEHRINGER MANNHEIM GmbH

Paraxin (Chloramphenicol "Boehringer")

Boehringer Mannheim GmbH, Aufl. März 1978

12. BRATTON, A.C. and MARSHALL jr., E.K.

A New Coupling Component for Sulfanilamide Determination

J. biol. Chem. 128, 537 - 550 (1939)

13. BRATZ, Q.R.

Isolation and Characterization of Chloromycetin

J. biol. Chem. 172, 445 - 450 (1948)

14. BRODIE, B.B., BURNS, J. J. and WEINER, M.
Metabolism of Drugs in Subjects with Laennec's Cirrhosis
Med. exp. 1, 290 - 292 (1959)

15. BÜNGER, P.
Sperimentazione clinica con Kelfizina a basso dosaggio
Simposi su la Kelfizina
Edizioni Minerva Medica, Turin 1968, 89 - 95

16. BURGER, M.
Über den Wirkungsmechanismus der Antibiotica
Schweiz. med. Wschr. 96, 1 - 10 (1966)

17. CARBONE, J.V. and GRODSKY, G.M.
Constitutional Nonhemolytic Hyperbilirubinemia in the Rat: Defect of Bilirubin Conjugation
Proc. Soc. exp. Biol. 94, 461 - 463 (1957)

18. CONTROULIS, J., REBSTOCK, M.C., CROOKS jr, H.M.
Chloramphenicol (Chloromycetin) V. Synthesis
J. Amer. chem. Soc. 71, 2463 - 2468 (1949)

19. DAMESHEK, W.
Chloramphenicol Aplastic Anemia in two Identical Twins - a Clue to Pathogenesis
New Engl. J. Med. 281, 42 - 43 (1969)

20. DETTLI, L. e SPRING, P.
Caratterizzazione quantitativa del legame proteico dei sulfamidici del siero umano
Simposi su la Kelfizina
Edizioni Minerva Medica, Turin 1968, 46 - 53

21. DETTLI, L. und SPRING, P.

Zur Verteilung des Sulfonamids 2-Sulfa 3-methoxypyrazin zwischen Serum und Liquor cerebrospinalis des Menschen

Helv. Physiol. Acta 22, C 112 - C 114 (1964)

22. DETTLI, L. und SPRING, P.

Arneimitteldosierung und Kumulation V. Intern. Congr. Chemotherapy Verhandl. Band 4, 101 - 104

Verlag d. Wiener med. Akademie, Wien 1967

23. DETTLI, L., SPRING, P. and RAEBER, I.

The Influence of Alkali Administration on the Biological Half-life of two Sulfonamides in Human Blood Serum

Int. J. Clin. Pharm. 1967-II, 130 - 134

24. DOST, F.H.

Grundlagen der Pharmakokinetik

Thieme-Verlag Stuttgart 1968

25. DOST, F.H. und GLADTKE, E.

Pharmakokinetik des 2-Sulfanilamido-3-methoxypyrazin beim Kind (Elimination, enterale Absorption, Verteilung und Dosierung)

Arzneim. Forsch. 19, 1304 - 1307 (1969)

26. DUTTON, G.J.

Uridine Diphosphate Glucuronic Acid as Glucuronyl Donor in the Synthesis of "Ester" Aliphatic and Steroid Glucuronides

Biochem. J. 64, 693 - 701 (1955)

27. EDWARDS, K. D. G. and WHYTE, H. M.
Streptomycin Poisoning in Renal Failure. An Indication for Treatment with Artificial Kidney
Brit. med. J. 1959-I, 752 - 754

28. EHRLICH, J., BRATZ, Q. R., SMITH, R. M., JOSLYN, D. A. and BURHOLDER, P. R.
Chloromycetin, a New Antibiotic from a Soil Actinomycete
Science 106, 417 (1947)

29. ERSLEV, A. J. and JOSIFIDES, J.
Iron Uptake of Human Bone Marrow Incubated with Chloramphenicol
J. clin. Invest. 40, 1036 - 1050 (1961)

30. FIRKIN, F. C. and LINNANE, A. W.
Differential Effects of Chloramphenicol on the Growth and Respiration of Mammalian Cells
Biochem. biophys. Res. Commun. 32, 398 - 402 (1968)

31. FRAUMENI, J. F.
Bone Marrow Depression Induced by Chloramphenicol or Phenylbutazone. Leukemia and Other Sequelae
J. Amer. med. Ass. 201, 150 - 156 (1967)

32. GIBALDI, M. and Mc NAMARA, P. J.
Apparent Volumes of Distribution and Drug Binding to Plasma Proteins and Tissues
Europ. J. clin. Pharmacol. 13, 373 - 378 (1978)

33. GLADKE, E. von HATTINGBERG, H. M.
Pharmakokinetik
Springer Verl. Berlin-Heidelberg-New York 2. Aufl. 1977

34. GLAZKO, A. J., DILL, W. A. and REBSTOCK, M. C.

Biochemical Studies on Chloramphenicol (Chloromycetin), III. Isolation and Identification of Metabolic Products in Urine

J. biol. Chem. 183, 679 - 691 (1950)

35. GOVIER, W. C.

Reticuloendothelial Cells as Site of Sulfonamide Acetylation in the Rabbit

J. Pharmacol. exp. Therap. 150, 305 - 308 (1965)

36. GROLLMANN, A. P. and ODELL, G. B.

Removal of Bilirubin by Albumin Binding During Intermittend Peritoneal Dialysis

New Engl. J. Med. 267, 279 - 282 (1962)

37. HARMENING, H.

Erfahrungen mit einem Ultralangzeit-Sulfomid in der Praxis

Der Landarzt 44, 234 - 237 (1968)

38. HELD, H. und OLDERSHAUSEN, H. F. v.

Zur Pharmakokinetik von Meprobamat bei chronischen Hepatopathien und Arzneimittelsucht

Klin. Wschr. 47, 78 - 80 (1969)

39. HELD, H., BERGER, L. v. und OLDERSHAUSEN, H. F. v.

Zur Pharmakokinetik von Sulfonamiden bei Leberschäden

Verh. Dt. Ges. Inn. Med. 74, 1140 - 1142 (1968)

40. HELD, H., BERGER, L. v. und OLDERSHAUSEN, H. F. v.

Zur Pharmakokinetik von Sulfamethoxypyrazin bei chronischen Leber- und Nierenkrankheiten

Arzneim. Forsch. 19, 98 - 100 (1969)

41. HELD, H., SCHEIBLE, G. und OLDERSHAUSEN, H.F. v.
Über Stoffwechsel und Interferenz von Arzneimitteln bei Gesunden und Leberkranken
Verh. Dt. Ges. Inn. Med. 76, 1153 - 1157 (1970)

42. JURETZKA, G.
Therapieerfahrungen mit einem neuen Ultralangzeit-Sulfonamid
Ärztl. Praxis 20, 602 - 605 (1968)

43. KÄHLER, H.J.
Kritische Beurteilung der Bluterkrankungen nach Anwendung von Chloramphenicol
Wissenschaftl. Verlagsanstalt Stuttgart 1962

44. KLOTZ, U.
Influence of Liverdisease on the Elimination of Drugs
Europ. J. Drug Metabolism Pharmacokinetic 1, 3 129 - 140 (1976)

45. KOSTENBAUER, H.B., PORTNOFF, J.B. and SWINTOSKY, J.V.
Control of Urine pH and its Effect on Sulfaethidole Excretion in Humans
J. pharm. Sci. 51, 1084 - 1089 (1962)

46. KRÜGER-THIEMER, E., BÜNGER, P.
Evaluation of the Risk of Crystalluria with Sulfa-Drugs
Exc. med. intern. congr. ser. 97, 185 - 207 (1965)

47. KUNIN, C.M., GLAZKO, A.J. and FINLAND, M.
Persistence of Antibiotics in Blood of Patients with Renal Failure. II. Chloramphenicol and its Metabolic Products in the Blood of Patients with Severe Renal Failure or Hepatic Cirrhosis
J. clin. Invest. 38, 1498 - 1508 (1959)

48. LEVI, A. J., SHERLOCK, S. and WALKER, D.
Phenylbutazone and Isoniazid Metabolism in Patients with Liverdisease in Relation to Previous Drug Therapy
Lancet 1968-I, 1275 - 1279

49. LOSSE, H., GAST, K.U. und WESTERBOER, S.
Probleme der antibakteriellen Therapie während der Peritoneal- und Hämodialyse
Med. Welt 19, 62 - 67 (1968)

50. MAHER, J.F., SCHREINER, G.E.
The Dialysis of Poisons and Drugs
Transact. ASAIO 14, 440 - 453 (1968)

51. MARCUS, F.I. and KAPADIA, G.G.
The Metabolism of Tritiated Digoxin in Cirrhotic Patients
Gastroenterology 47, 517 - 524 (1964)

52. Mc CURDY, P.R.
Plasmaconcentration of Chloramphenicol and Bone Marrow Suppression
Blood 21, 363 - 372 (1963)

53. NAGAO, T. and MAUER, A.M.
Concordance for Drug Induced Aplastic Anemia in Identical Twins
New Engl. J. Med. 281, 7 - 11 (1969)

54. NELSON, E.
Rate of Metabolism of Tolbutamide in Test Subjects with Liverdisease or with Impaired Renal Function
Amer. J. med. Sci. 248, 657 - 659 (1964)

55. NETHELER + HINZ GmbH, EPPENDORF GERÄTEBAU
Photometrische Methoden Medizin AV 310 Chloramphenicol im Serum
Netheler + Hinz GmbH, Hamburg

56. OLDERSHAUSEN, H.F. v. — Erkennung, Verhütung und Behandlung von Nebenwirkungen der Sulfonamide. Med. Welt 18, 1980 - 1984 (1967)

57. REBSTOCK, M.C., CROOKS jr., H.M., CONTROULIS, J. and BRATZ, Q.R. — Chloramphenicol (Chloromycetin) IV. Chemical Studies. J. Amer. chem. Soc. 71, 2458 - 2462 (1949)

58. RIEDER, J. — Anleitung zur Bestimmung von Sulfonamiden im Blut und Urin. Hoffmann-LaRoche & Co. AG, Basel 1959

59. RIEDER, J. — Zusatz Nr. 2 zur Anleitung zur Bestimmung von Sulfonamiden im Blut und Urin. Hoffmann-LaRoche & Co. AG, Basel 1966

60. RIEDER, J. — Quantitative Determination of the Bacteriostatically Active Fraction of Sulfonamides and the Sum of their Inactive Metabolites in the Body Fluids. Hoffmann-LaRoche & Co. AG, Basel 1970

61. RUBIN, D., WEISBERGER, A.S., BOTTI, R.E., STORAASLI, J.P. — Changes in Iron Metabolism in Early Chloramphenicol Toxicity. J. clin. Invest. 37, 1287 - 1293 (1958)

62. SCHELER, F. — Peritonealdialyse (Voraussetzungen, Indikation und Technik) Symposium in Kassel 1967. Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien 1967

63. SCHLEGEL, R.J., ALTSTATT, L.B., CANALES, L., GOISER, J.L., ALEXANDER, L., GARDNER, L.J.
Peritoneal Dialysis for Severe Salicylism: An Evaluation of Indication and Results
J. Pediat. 69, 553 - 560 (1966)

64. SCHMIDT, E. and SCHMIDT, F.W.
Enzyme Activities in Human Liver
Enzym. biol. clin. 11, 67 - 129 (1970)

65. SCOTT, J.L., FINEGOLD, S.M., BELKIN, G.A., LAWRENCE, J.S.
A Controlled Double-blind Study of the Hematologic Toxicity of Chloramphenicol.
New Engl. J. Med. 272, 1137 - 1142 (1965)

66. SESSIONS, J.T., MINKEL, H.P., BULLARD, J.C. and INGELFINGER, F.J.
The Effect of Barbiturates in Patients with Liverdisease
J. clin. Invest. 33, 1116 - 1127 (1954)

67. SPECK, B. und MOESCHLIN, S.
Vier weitere Fälle von aplastischer Anämie nach Chloramphenicoltherapie
Schweiz. med. Wschr. 99, 910 - 914 (1969)

68. SUHRLAND, L.G. and WEISBERGER, A.S.
Chloramphenicol Toxicity in Liver and Renal Disease
Arch. intern. Med. 122, 747 - 754 (1963)

69. WEINER, B.M., CHENKIN, T. and BURNS, J.J.
Observations on the Metabolic Transformation and Effects of Phenylbutazone in Subjects with Hepatic Disease
Amer. J. med. Sci. 228, 36 - 39 (1954)

70. WOHLENBERG, H. Ist die Furcht vor einer knochenmarksschädigenden Wirkung von Chloramphenicol unbegründet?

Dtsch. med. Wschr. 94, 2240 - 2241 (1969)

71. WOLTERS, H.G. und HÖFFLER, D. Die Wirkung von Chloramphenicol auf die Hämatopoese bei eingeschränkter Nierenfunktion

Dtsch. med. Wschr. 95, 2019 - 2025 (1970)

LEBENSLAUF

Am 16.10.1942 wurde ich, Hans-Kristian Bettac als erstes von drei Kindern des Diplom-Ingenieur Hans Bettac und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Plümicke in Königsberg / Ostpreußen geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Lübeck-Travemünde und in Reutlingen. Im April 1953 wurde ich in den neusprachlichen Zweig des Friedrich-List-Gymnasiums Reutlingen aufgenommen, wo ich am 2.3.1963 die Reifeprüfung bestand.

Im Wintersemester 1963/64 begann ich mit dem Medizinstudium in Tübingen. Das Staatsexamen legte ich dort am 5.2.1971 ab. Die Medizinalassistentenzeit absolvierte ich an der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Urach und an der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Illertissen.

Am 22.1.1973 erhielt ich die Approbation als Arzt.
Seither bin ich als chirurgischer Assistent am Kreiskrankenhaus Urach tätig - unterbrochen von 15 Monaten Wehrdienst als Truppenarzt von September 1973 bis November 1974.

Seit 29.5.1971 bin ich mit der Zahnärztin Dr. Valeska, geb. Mollin verheiratet.